Médicaments orphelins : **vers une évaluation médico-économique**

En France comme ailleurs en Europe, les contraintes budgétaires conduisent à se pencher sur le coût des médicaments orphelins. Avec deux questions de fond : peut-on améliorer l'usage de ces produits ? Et quel prix la collectivité est-elle prête à payer ?

Ne tirez pas sur les médicaments orphelins : c'est en substance le message exprimé par les associations de patients et par les industriels lors des rencontres Eurobiomed des maladies rares (« Rare 2011 »), début novembre à Montpellier. Si le ciel semble s'obscurcir pour ces médicaments, qui bénéficient depuis 2000 d'une réglementation européenne incitative (réduction des frais d'autorisation de mise sur le marché [AMM], exclusivité commerciale de 10 ans, possibilité de mesures d'aide au niveau national), c'est que leur part dans les dépenses d'Assurance maladie n'est plus anecdotique. Selon le rapport 2010 du Comité économique des produits de santé (CEPS), la croissance des ventes de médicaments orphelins a été très soutenue en 2010 : +13 % par rapport à 2009 contre +1,3 % pour l'ensemble de la pharmacologie. Leur chiffre d'affaires a ainsi atteint 1,05 milliard d'euros, dont les deux tiers réalisés à l'hôpital, soit près de 4 % des ventes de médicaments remboursables.

Pour le Dr François Meyer, directeur de l'Évaluation médicale, économique et de santé publique de la Haute Autorité de santé (HAS), *« le système a été généreux pour les premiers médicaments orphelins mais on doit aujourd'hui y regarder de plus près. Certains de ces médicaments ont une très forte rentabilité* (9 d'entre eux réalisent 68 % du chiffre d'affaires total, selon le CEPS). *Des coûts de traitement de plusieurs centaines de milliers d'euros par an, ce n'est plus possible : des prix de vente vont certainement diminuer et des avantages être supprimés »*, indique-t-il.

Le prix de l'innovation

Ces prix de vente particulièrement élevés, les industriels les justifient par des coûts de développement et de production plus importants, pour un petit nombre de patients, donc un retour d'investissement plus faible. *« C'est extraordinairement com-*

130 médicaments orphelins en Europe

Le site Orphanet[1] met régulièrement à jour la liste de tous les médicaments orphelins ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne. Ces médicaments peuvent, selon les stratégies des laboratoires et les décisions de remboursement prises par les autorités de santé nationales, n'être disponibles que dans certains états membres. La définition « stricte » des médicaments orphelins en Europe concerne des produits de santé ayant obtenu une désignation orpheline européenne (établie selon la loi [EC] N° 141/2000), suivie d'une AMM européenne et d'une appréciation positive du service médical rendu. Entre 2001 et juillet 2011, 61 médicaments, dont les deux tiers dans les catégories « Antinéoplasiques et agents immunomodulants » et « Système digestif et métabolisme », ont obtenu cette désignation. Par extension, l'appellation « médicaments orphelins » peut s'appliquer à des produits de santé ayant obtenu une AMM européenne pour une ou plusieurs indication(s) rare(s), mais pour lesquels il n'y a pas eu de désignation orpheline européenne (ou pour lesquels elle a été retirée). En date du mois de juillet 2011, 68 médicaments étaient concernés, avec une offre plus importante dans les catégories « Sang et organes hématopoïétiques » et « Anti-infectieux généraux à usage systémique ».
Une cinquantaine de laboratoires, dont quelques *« big pharma »*, fabriquent ces produits. Selon le cabinet Eurostaf, le marché des médicaments orphelins devrait atteindre à l'échelle mondiale plus de 20 milliards d'euros d'ici à 2015, en progression de 8 à 10 % par an, contre moins de 2 % pour la pharmacie traditionnelle.

1. « Listes des médicaments orphelins en Europe », Les cahiers d'Orphanet, Série Médicaments Orphelins, juillet 2011. **http://www.orpha.net**

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

pliqué de réaliser une étude clinique pour une maladie dont on ne sait rien, d'autant que ses manifestations cliniques peuvent être extrêmement différentes selon les patients. Quand on développe un nouveau médicament pour le diabète, on bénéficie de 30 ans d'expérience, alors que pour une maladie rare, le développement part de rien », a ainsi expliqué Annick Schwebig, président-directeur général d'Actelion Pharmaceuticals France, lors du colloque « Rare 2011 ».

Du côté des associations, on souligne que les malades souffrant de pathologies rares ont droit à des traitements aussi innovants et efficaces que les autres patients, et que la collectivité peut et doit en assumer le coût. *« Une soixantaine de médicaments orphelins sont commercialisés en France, et il y aura au mieux huit nouveaux produits autorisés par an en Europe d'ici à 2020 : on est loin du fantasme d'explosion des dépenses et celles-ci sont vitales »*, plaide Yann Le Cam, directeur général de l'association européenne Eurordis.

Innovants, la plupart des médicaments orphelins le sont sans conteste : à eux seuls, ils représentent depuis 10 ans 27 % des médicaments ayant une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau I (progrès thérapeutique majeur) et 29 % de ceux ayant une ASMR II (amélioration importante), ces notes étant attribuées par la Commission de la transparence de la HAS. Mais dans le contexte de rigueur budgétaire, ce critère originel ne suffit plus : les médicaments orphelins pourraient avoir à démontrer leur valeur ajoutée médicale au cours des années suivant leur lancement, et justifier ainsi leur prix de vente. *« L'évaluation médico-économique des médicaments orphelins n'est pas simple car il n'y a pas assez d'études, celles-ci ne sont pas assez longues et les cohortes de patients sont trop peu nombreuses »*, commente François Meyer.

Valeur clinique ajoutée

La réponse se trouve peut-être dans le cadre européen, via le projet *Clinical Added Value of Orphan Drugs* (CAVOD) pour l'évaluation scientifique commune de la valeur clinique ajoutée des médicaments orphelins. Impulsé par Eurordis, l'industrie et les représentants universitaires du monde des médicaments orphelins, ce projet a initialement pour but d'aider les États membres à la prise de décision sur la tarification et le remboursement des produits, et d'améliorer ainsi leur accès effectif dans les « petits » pays. Dans le cadre français, cette démarche pourrait servir de base à l'évaluation médico-économique des nouveaux médicaments : *« Tandis que l'Agence européenne du médicament (EMEA, qui délivre les AMM des médicaments orphelins) élaborerait le plan de recherche post-AMM, la HAS rédigerait un premier rapport de la valeur clinique ajoutée du médicament puis le réviserait quelques années plus tard en post-AMM,* explique Yann Le Cam. *Ainsi, le décideur pourrait mieux cibler les patients et faire un meilleur usage des deniers publics »*. Un rapport du groupe de travail CAVOD était ainsi très attendu pour la fin 2011.

Les prescriptions hors AMM mieux encadrées

« Bien qu'indispensables dans certains cas comme ceux des maladies orphelines, ces prescriptions doivent rester des situations réellement exceptionnelles : elles doivent être encadrées et leurs risques associés maîtrisés ». Cette volonté de Xavier Bertrand a été traduite dans la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (dite loi « Médicament »), adoptée le 19 décembre. Ce texte autorise la prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) *« lorsqu'aucune alternative médicamenteuse n'est possible »*, et sous condition : soit des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) sont élaborées pour une durée maximale de 3 ans par la nouvelle Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), soit le recours à cette spécialité est jugé indispensable par le prescripteur, lequel doit en informer le patient, motiver son choix dans le dossier médical et mentionner sur l'ordonnance « prescription hors AMM ».

Ces nouvelles règles, le Pr Loïc Guillevin, responsable du Centre de référence des vascularites nécrosantes et sclérodermies systémiques à l'hôpital Cochin (AP-HP), les juge tout à fait nécessaires. *« Nous avons besoin de pouvoir prescrire hors AMM, d'autant que la science progresse plus vite que le réglementaire, mais trop de molécules sont actuellement prescrites sans contrôle et sans évaluation sérieuse de leurs effets »*, souligne-t-il. Et de citer plusieurs exemples : les *anti-TNF « efficaces contre la polyarthrite rhumatoïde puis étendus à d'autres maladies dans des conditions floues »*, le rituximab *« qui semble avoir de bons résultats dans certaines vascularites mais dont on ignore encore les indications précises et les effets secondaires à long terme »*, ou encore le tocilizumab *« fréquemment prescrit dans la maladie de Horton, mais sans aucun suivi prospectif organisé »*. Même les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) élaborés jusqu'à maintenant par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé *« seront vraisemblablement prolongés en l'absence des résultats des études prospectives, indépendantes et institutionnelles »*, affirme-t-il. La mise en place systématique d'études rigoureuses et la responsabilisation des prescripteurs sont donc, aux yeux de Loïc Guillevin, indispensables. Avec un leitmotiv : *« ne pas se retrouver avec un effet Mediator dans 5 ans »*.

Notre voisin non européen, la Suisse, prépare actuellement son plan maladies rares et s'interroge également sur le remboursement des traitements, thématique brûlante depuis que le Tribunal fédéral a dispensé une caisse maladie de prendre en charge un traitement susceptible d'atténuer les souffrances d'une femme atteinte de myopathie, dans un arrêt rendu en décembre 2010. Il avait jugé son coût exorbitant par rapport à son efficacité. •

C.H.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN